

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Alexis KRAJEVITCH

Né le 9 janvier 1913, à Saint-Pétersbourg (Russie)
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Diplômé de l'Institut de Médecine Coloniale
de la Faculté de Médecine de Paris

CONSIDÉRATION SUR L'ACTION

DE LA

DI-HYDRO-FOLLICULINE
SUR LE COLIBACILLE

Président : M. TANON, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Alexis KRAJEVITCH

Né le 9 janvier 1913, à Saint-Petersbourg (Russie)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Diplômé de l'Institut de Médecine Coloniale
de la Faculté de Médecine de Paris

CONSIDÉRATION SUR L'ACTION

DE LA

DI-HYDRO-FOLLICULINE
SUR LE COLIBACILLE

Président : M. TANON, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

DOYEN... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.).. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MÉNÉGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER ... Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS ... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT (Pasteur).			
SEZARY.			

MM.	
ÉCALLE.	} Clinique obstétricale.
METZGER.	



V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MA BELLE-MÈRE ET A MON BEAU-PÈRE

A MES CAMARADES DU CENTRE
DE MOBILISATION DE CAVALERIE N° 11

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine

*A qui nous adressons l'expression de
notre vive reconnaissance pour l'hospitalité
qui nous a toujours été accordée au Labo-
ratoire d'hygiène, et que nous remercions
de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant
la présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PORTES

Accoucheur de l'Hôpital Bichat

Hommage de respectueuse reconnaissance pour la particulière bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner pendant les deux années que nous avons passées dans son Service, et pour nous avoir guidé pour la préparation de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR NOËL LANTZ

Chef de Laboratoire à la Maternité de l'Hôpital Bichat

En témoignage de notre vive reconnaissance pour les conseils qu'il nous a prodigués au Laboratoire de la Maternité.

A ce bon Maître qui nous honora du titre d'ami.

A MES MAÎTRES DE L'EXTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR CAPETTE

Chirurgien de l'Hôpital Bichat

MONSIEUR LE DOCTEUR PORTES

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Accoucheur de l'Hôpital Bichat

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE-PAUL LÉVI

Médecin de la Polyclinique du Boulevard Ney

MONSIEUR LE DOCTEUR CHARLES RICHET FILS

Professeur agrégé de la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital Beaujon

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ET

A MES MAITRES DE L'INSTITUT COLONIAL

CONSIDÉRATION SUR L'ACTION DE LA DI-HYDRO-FOLLICULINE SUR LE COLIBACILLE

INTRODUCTION

Il est classique d'insister sur la fréquence du colibacille comme agent pathogène de la pyélonéphrite gravidique.

J.-L. Woden et Carl Van Bogaert décrivent 134 cas sur 160 d'après Haselhorst. Lepoutre admet 85 à 90 % des cas.

Depuis les travaux de Widal et de Bernard, nous savons que l'infection urinaire peut s'effectuer non seulement par voie ascendante, mais aussi par la voie descendante. Les colibacilles peuvent passer de l'intestin dans le courant circulatoire, traversant le rein pour atteindre le bassin et l'uretère. C'est le syndrome clinique entérorénal de Heitz-Boyer.

Des conditions spéciales liées à la gravidité ont été invoquées : anomalies anatomiques, coudure du bassin sur l'uretère, malformations congénitales (Cruveilhier 1842, Lévy-Solal, Mirachi et Salomon). La

méthode des pyélographies a grandement aidé à résoudre ce problème.

On a parlé par ailleurs du rôle de compression exercée par la tête fœtale. Le Lorier et Fisch attribuent un rôle à l'irritation chronique par microcristaux dans la pyélonéphrite, et du colibacille comme générateur de microcristaux chez les femmes en état de gestation.

J. Courtois, A. Longuet, R. Lecoq posent les problèmes des avitaminoses dans les colibacillooses gravidiques. A. Longuet dans sa thèse (Paris 1936) étudie les interrelations entre acidose, avitaminoses et colibacillooses au cours de la gestation.

Mon Maître, le Docteur François Lepage, consacre sa thèse à l'étude de la pyélonéphrite dite gravidotoxique (Paris 1934).

L'étude de la pathogénie des pyélonéphrites s'est enrichie tout récemment encore d'un travail fort intéressant : la thèse de Mercier (Paris 1939) sur l'étude des influences hormonales sur la motricité urétérale. L'action de la folliculine sur la motricité des uretères permet d'expliquer, d'après l'auteur, certaines atonies causes de stase, donc de pyélite colibacillaire.

Il apparaît donc que la pathogénie des pyélonéphrites gravidiques est un ensemble très complexe. En effet aucun facteur à lui seul ne peut prétendre expliquer le tout.

Par ailleurs on sait actuellement que les urines des femmes enceintes contiennent d'importantes quan-

tités de folliculine. Ce taux de l'hormone dans les urines augmente à mesure que progresse la gestation. Or on sait la justesse de la remarque de Lequeu parlant des pyélonéphrites « leur histoire commence toujours et finit souvent avec la grossesse ». Il nous a donc paru intéressant d'étudier expérimentalement *in vitro*, en nous plaçant au point de vue bactériologique pur, l'action de la folliculine sur le colibacille. Cette étude n'a été faite qu'*in vitro*, les circonstances actuelles ne nous ayant pas permis de poursuivre cette étude *in vivo*. Ainsi, si l'expérimentation avec les hormones godadotropes a pu être menée à bien, l'action de la lutéine n'a pu être terminée.

Pour des raisons de commodité, nous nous sommes servi, non pas de folliculine, mais de Di-hydro-folliculine qui est le produit de l'éthérification de la folliculine. La solution employée a été une solution hydro-alcoolique de la Di-hydro-folliculine. En effet, la très faible solubilité de la substance dans l'eau ne nous permettant pas de nous servir de solution aqueuse.

En dehors des considérations théoriques sur la pathogénie des pyélonéphrites gravidiques, certains faits cliniques nous ont montré qu'il existe des interactions entre la folliculine et le colibacille. Ce sont ces remarques qui nous ont incité à entreprendre ce travail.

Avec MM. Portes et Lantz, nous avons publié (Bulletin de la Société de Gynécologie et d'Obstétrique de Paris n° 10, décembre 1938) l'observation d'une

femme qui est admise à la Maternité de l'Hôpital Bichat pour métrorragies légères consécutives à un avortement provoqué de trois mois environ. Un curage digital est pratiqué ; mais le lendemain la température s'élève, et un état septicémique apparaît. Deux hémocultures pratiquées à 8 jours d'intervalle se révèlent toutes les deux positives. Elles ont permis de mettre en évidence un seul germe identique dans les deux cas. Au cours de l'évolution de cette septicémie, apparaît spontanément un abcès chaud sous-cutané de la cuisse, dont le pus renferme un germe identique à celui des hémocultures. La malade, après une localisation pelvienne et une spondylite secondaire, sort guérie de l'hôpital.

La morphologie du germe était bien particulière : nous nous trouvions en présence d'un coco-bacille en navette, arrondi à ses extrémités, court, trapu, à coloration bipolaire ne prenant pas le gram. L'étude bactériologique a permis de ranger le microbe parmi le grand groupe des para-colibacilles, quoique nous reconnaissons avoir cru qu'il s'agissait d'une forme dérivée du bacille de Yersin constatée parfois au cours des pestes endémiques. En effet, ce bacille en navette perdait volontiers sur les milieux usuels, sa coloration bipolaire ; à ce moment nous avons pensé à des souches souillées.

Pendant que nous poursuivions l'étude bactériologique complète de ce germe, notre attention a été attirée sur le fait que dans les urines de certaines

malades atteintes de pyélonéphrite gravidique, le colibacille en cause présentait la coloration bipolaire. Ainsi pendant l'année 1938, six fois nous nous sommes trouvé en présence de souches pures de colibacille provenant des urines. De même chez une malade ayant présenté un épisode septicémique, le germe isolé a été un colibacille bipolaire.

Mais ces germes repiqués sur les milieux usuels perdaient très vite leur particularité morphologique et étaient en tous points semblables à l'aspect classique du colibacille.

Une étude soignée de ces cas, nous a montré que toutes les fois le microbe provenait de parturientes. C'est dire que chacune de nos malades avait un taux de folliculine dans l'urine et dans le sang relativement élevé.

C'est en voulant démontrer que la folliculine change la morphologie du colibacille, que nous avons commencé ces expériences.

HISTORIQUE

Les rapports entre la folliculine et les microbes ont été étudiés par Silberstein H., Molnar K., et Engel qui en 1932 font des extraits de staphylocoques et de cœlibacilles. Ces extraits donnent des réactions œstrales, de même que le filtrat du milieu de culture. Ces auteurs constatent que seules sont actives les cultures jeunes.

En 1933, Pedersen, Bjergaard opèrent sur le bacille de Koch humain. Les extraits obtenus sont actifs, mais il faut un kilogramme de germes pour avoir 250 U. souris. L'action œstrogène est lente, prolongée, moins nette qu'avec la folliculine proprement dite. Cette action ressemble à celle des extraits végétaux.

Levaditi, Schoen, Maurin et Vaisman provoquent le cycle œstral chez des souris blanches préalablement syphilisées, par des injections de folliculine. L'infection tréponémique utéro-ovarienne n'est pas influencée (1937).

ÉTUDE MACROSCOPIQUE

Un premier groupe d'expériences a permis de mettre en relief l'action de la Di-hydro-folliculine sur le développement du Colibacille *in vitro*.

Nous nous sommes servi pour cette série d'expériences d'une solution du commerce alcoolique de Di-hydro-folliculine à 1.000 unités internationales par centimètre cube.

Nous avons opéré d'une part sur les milieux liquides : bouillon ordinaire et un milieu synthétique : eau distillée avec Di-hydro-folliculine. D'autre part les boîtes de Pétri avec Gélose ou Gélatine, nous ont permis de contrôler les résultats avec les milieux liquides et même à les préciser.

Avec le bouillon, la technique expérimentale a été la suivante : chaque galerie de tubes comprenait 6 tubes contenant rigoureusement la même quantité de liquide. Ensuite, nous ajoutions dans chaque tube, avec un compte-gouttes titré le nombre de gouttes de solution de Di-hydro-folliculine nécessaire pour la concentration voulue. Le premier tube étant le témoin nous n'y ajoutions pas de folliculine.

Le deuxième tube avait une concentration de 10.000 unités internationales par litre.

Le troisième avait une concentration de 20.000 unités.

Le quatrième avait une concentration de 30.000 unités.

Le cinquième tube avait une concentration de 50.000 unités.

Le sixième tube avait une concentration de 100.000 unités. Tous les tubes étaientensemencés avec une goutte de culture de 24 heures de Colibacille en bouillon. Ainsi, avec une assez grande approximation on pouvait dire que chaque tube contenait sensiblement le même nombre de germes.

Nous avons pris pour règle de lire les résultats après 48 heures d'étuve à 37°.

Les souches utilisées furent au nombre de 12 dont deux provenaient de l'Institut Pasteur et dix du Laboratoire de la Maternité de l'Hôpital Bichat. Il va s'en dire que ces dernières étaient au préalable contrôlées et présentaient les caractéristiques culturelles classiques du Colibacille. Avec chaque souche de nombreuses galeries ont été faites.

Les résultats constatés furent les suivants : les tubes contenant 10.000 unités de Folliculine par litre, présentaient sensiblement le même aspect que le tube témoin, la prolifération des germes étant ainsi à peu près équivalente. Cependant, le trouble était souvent plus manifeste dans le tube contenant l'hormone.

Mais, le tube de 20.000 unités présentait un louche plus marqué que dans les tubes précédents, la prolifération y étant très active. D'ailleurs si on laissait les tubes seulement 6 heures à l'étuve, c'est uniquement dans ce dernier tube qu'on notait la présence d'ondes moirées.

La poussée du Colibacille dans le tube contenant 30.000 unités était à peine inférieure à celle du tube contenant 20.000 unités. Le trouble était moindre dans le tube suivant et était comparable au tube témoin. Quant au tube de 100.000 unités il était à peine troublé de 48 heures d'étuve.

Une variante de cette série d'expériences consiste à se servir, non pas de bouillon, mais d'un milieu synthétique. Ce milieu consiste simplement à de l'eau distillée et à un nombre de gouttes de folliculine en quantité nécessaire. On enseme avec une goutte de bouillon chaque tube. Les résultats sont rigoureusement identiques, sauf en ce qui concerne le tube témoin où le trouble n'existe pour ainsi dire pas. Cependant, par repiquage sur milieux solides on arrive à retrouver le Colibacille ensemené. On peut penser en effet, que le Colibacille, si peu exigeant dans la nature, se conserve dans l'eau distillée grâce à la goutte de bouillon qui a servi à ensemenacer le tube.

A la suite de ces essais tendant à prouver que la folliculine a une action favorisante sur le développement du Colibacille, nous avons essayé de voir quel

est le taux de folliculine nécessaire, pour ne plus permettre le développement du microbe.

A 100.000 unités, avons-nous dit, la prolifération est encore très nette. Il faut en effet entre 150.000 et 200.000 unités par litre pour que le milieuensemencé ne pousse pas.

Mais une autre question se pose : quelle est la dose nécessaire de Di-hydro-folliculine pour stériliser un milieu de culture qui a déjà poussé.

Nos différents essais nous ont permis de fixer très approximativement ce taux à 500.000 unités par litre. Disons, que ce taux est si élevé qu'il ne représente aucun intérêt physiologique. D'autre part, si certaines souches meurent à 400.000 unités, d'autres supportent 500.000 unités.

Par ailleurs, à ces taux élevés, l'alcool contenu dans notre solution hydro-alcoolique, doit avoir une action inhibitrice appréciable. Mais, si cette objection garde toute sa valeur, pour ces recherches de taux maxima, il n'en est plus de même pour les expériences dont nous parlions plus haut. En effet, si nous remplaçons le nombre de gouttes de solution de Di-hydro-folliculine par un nombre de gouttes égal d'alcool à 70° (ce qui est un degré bien supérieur à notre solution hydro-alcoolique !) nous n'avons jamais observé les mêmes résultats obtenus avec l'hormone. La prolifération des tubes était semblable, du premier au dernier. Cet essai renouvelé plusieurs fois nous a donné toujours les mêmes résultats.

L'emploi de la méthode des boîtes de Petri nous a permis de contrôler, et, à un certain degré, de préciser l'action de la Di-hydro-folliculine sur le Colibacille.

La méthode est la même, qu'on se serve de gélatine ou de gélose. Cependant cette dernière nous paraît de beaucoup préférable, pour des raisons de technique pure.

Dix centimètres cubes de gélose étaient coulés dans des boîtes de Petri, et dans la masse encore très liquide, était incorporé le nombre de gouttes de folliculine nécessaire à la confection d'une série de 6 boîtes. L'Hormone et la Gélose étaient soigneusement mélangées puis stérilisées.

Chaque série contenait 6 boîtes dont la première servait de témoin, puis venait une concentration de 5.000 unités, 15.000 unités, 20.000 unités, 30.000 unités, 50.000 unités ; les taux du début de la série différant de ceux des tubes, car nous avons pensé pouvoir mieux préciser ainsi la quantité optima de folliculine.

Chaque boîte étaitensemencée avec une goutte de culture de colibacille qui était dilué dans un nombre correspondant de gouttes d'eau distillée pour que l'ensemencement soit uniforme sur toute la surface de la gélose. Les résultats étaient lus après 48 heures d'étuve à 37°.

Ils furent identiques à ceux que nous avons observés avec les milieux liquides, même plus visibles, plus contrôlables, par le nombre respectif de colonies.

Le maximum de prolifération correspondait à un

taux de 20.000 unités par litre, avec peu de démarcation entre 15.000 unités et 30.000 unités. Quelques rares colonies étaient visibles sur la dernière boîte de la série (100.000 unités). Il va s'en dire que le contrôle bactériologique des colonies a été fait.

Les circonstances actuelles ne nous ont pas permis de poursuivre nos essais sur l'action de la Di-hydro-folliculine sur les autres espèces microbiennes. Cependant, le staphylocoque, le bacille d'Eberth, le para A et le para B ne sont pas sensibles à l'action de la folliculine. L'Hormone n'augmente pas la prolifération du microbe, seules les très fortes concentrations lui sont nuisibles.

ÉTUDE MICROSCOPIQUE

A côté de l'étude macroscopique, le microscope a permis de révéler certains points intéressants. Ainsi, il semble que sous l'action de la Di-hydro-folliculine, la morphologie du colibacille se modifie. En effet, à certaines concentrations, le colibacille devient bipolaire. Son aspect devient alors presque identique à celui du bacille pesteux. C'est alors un bacille bipolaire, très fortement coloré aux deux bouts, qui sont bien arrondis, l'espace clair est très net. C'est en somme la navette typique, si suggestive du Bacille de Yersin.

Prenons une souche typique de Colibacille. Un étalement montre, certes, une ou deux formes bipolaires pour trois ou quatre champs du microscope. C'est le tableau qu'on constate dans le tube témoin d'une galerie faite comme il a été exposé plus haut. Avec un taux de dilution de 10.000 unités, les formes bipolaires deviennent bien plus nombreuses. Le quart environ des germes présente cette morphologie.

Un étalement du tube de 20.000 unités montre un aspect bien différent. La forme ordinaire du Coli-

bacille : bâtonnets longs de 4 μ , à bouts arrondis, fait exception : la forme bipolaire a envahi presque tout le champ. La ressemblance est frappante avec le bacille Pesteux. Dans le tube suivant (30.000 unités) le tableau est identique. Puis, à mesure que la concentration monte, les corps microbiens augmentent, se gonflent, prennent mal le colorant. Ce sont de véritables formes d'involution.

Si maintenant nous repiquons ces souches, composées presque exclusivement de formes bipolaires, ou de formes ressemblant à des formes d'involution, la culture se fait normalement.

Au microscope les germes sont, après 24 heures d'étuve, absolument identiques au point de vue morphologie, au Colibacille dont nous sommes partis. Et dans un milieu avec de la folliculine, les Colibacilles redeviendront bipolaires. Nous avons fait jusqu'à 7 ou 8 mutations semblables, et certainement l'expérience aurait pu se poursuivre plus longtemps.

En marge de ces expériences *in vitro*, qu'il nous soit permis de rapporter ici certains faits cliniques qui peuvent à certains points, corroborer ces faits.

Durant l'année 1938, au Laboratoire de la Maternité de l'Hôpital Bichat, Service de M. le Professeur Agrégé Portes, il nous a été donné d'observer 8 fois des colibacilles bipolaires. Deux fois au cours de septicémies du post-abortion. Un de ces cas, concernant Mme P..., a été cité plus haut. Dans ce cas, un colibacille bipolaire a été constaté au cours de deux

hémocultures, puis dans le pus d'un abcès incisé. Dans les urines de 6 malades atteints de pyélonéphrite gravidique, nous avons constaté également des colibacilles bipolaires. Un de ces cas est caractéristique : un premier examen bactériologique de l'urine est fait deux jours avant l'accouchement. Le culot de centrifugation montre une purée de germes, gram négatif, nettement bipolaires, navettes typiques. Les cultures permettent de l'identifier au colibacille classique. La femme accouche et 24 heures après la délivrance, un nouvel examen d'urine est pratiqué. Le tableau est tout différent : le colibacille beaucoup moins abondant, a sa morphologie classique : bâtonnets uniformément colorés, à bouts arrondis. Malheureusement le dosage de folliculine dans l'urine n'a pas pu être fait. Cependant, on sait que le taux de la folliculinémie et de la folliculinurie est au maximum avant les premières douleurs, puis baisse très vite.

Il semble donc que la Di-hydro-folliculine exerce une influence importante sur la morphologie du colibacille. Nous n'avons cité que des faits cliniques, les événements actuels ayant interrompu notre travail, et nous ne pouvons nous baser que sur l'expérimentation. Le fait que sous l'influence de la folliculine, le colibacille prend une coloration bipolaire très nette, nous paraît démontré.

Nous mentionnerons ici quelques-uns de nos essais avec les autres germes.

Le staphylocoque, le tétragène, ne subissent aucune

modification morphologique, même à de très fortes concentrations. Il n'en est pas de même du groupe des Salmonelloses. En effet, le bacille d'Eberth, le para A et le para B, sont dans une mesure moindre que le colibacille sensibles à l'action de l'hormone. Le bacille d'Eberth par exemple, dans un milieu contenant de la folliculine, prend l'aspect bipolaire sous le microscope, pour certains échantillons. Mais même à la concentration optima de 20.000 unités par litre, le nombre de microbes bipolaires est de beaucoup inférieur à celui des microbes de morphologie banale. On observe le même phénomène avec le para A. Le para B est plus sensible et certaines souches sont absolument comparables, sur ce point, au colibacille.

A côté de l'action de la Di-hydro-folliculine sur le développement du colibacille, nous avons entrepris une étude sur l'action des hormones gonadotropes sur le même microbe.

Nous nous sommes servis de la même technique que précédemment : tubes de bouillon et boîtes de Petri. Le tube témoin ne recevait pas d'hormones, le tube suivant : 1 unité lapin, les autres tubes 3, 5, 10 et 15 unités lapin. Aussi bien sur les milieux liquides que solides, nous n'avons noté aucune augmentation de la prolifération en présence d'hormones. La transformation d'un bacille typique en forme bipolaire, n'a pas été observée non plus. Ces expériences furent répétées 8 fois, et tous les résultats furent identiques.

Il semblerait donc qu'avec notre technique les

hormones gonadotropes n'ont aucune influence sur la culture du colibacille.

Les circonstances actuelles nous ont empêché de poursuivre l'étude complète de ces problèmes. En effet, les dosages de folliculine chez les parturientes atteintes de pyélonéphrite gravidique n'ont pas pu être pratiqués. Donc nos arguments restent purement expérimentaux. Par ailleurs, le colibacille, en poussant sur un milieu folliculinique, semble détruire cette hormone, mais nos expériences n'ont pu être terminées. A ce sujet signalons que le colibacille pousse dans l'eau distillée contenant de la folliculine.

De même actuellement, nous sommes incapables de répondre à la question, si l'action de la folliculine s'exerce spécifiquement sur le colibacille. Il semblerait que la question puisse être résolue par l'affirmative.

L'action des hormones gonadotropes a pu être expérimentée mais celle de la lutéine n'a pu être commencée. Cependant, elle est d'un intérêt capital, car, étant donné que cette hormone du corps jaune est physiologiquement antagoniste à la folliculine, cette étude est primordiale.

Si on admet que la folliculine est agent spécifique de la prolifération du colibacille, d'autres hormones, comme la thyroxine, l'adrénaline, l'insuline, pourraient également avoir une action particulière sur certaines espèces microbiennes.

CONCLUSION

Les expériences que nous venons d'exposer paraissent démontrer qu'*in vitro*, une solution hydro-alcoolique de Di-hydro-folliculine exerce un pouvoir favorisant très net sur la prolifération des colibacilles.

En bouillon ou en milieu solide, la concentration optima nous paraît être de 20.000 unités internationales par litre. A ce taux, la prolifération est deux fois plus active que sans hormone. L'influence de la Di-hydro-folliculine commence à se faire sentir à 10.000 unités par litre. Elle passe par un maximum à 20.000 unités et décroît à partir de 30.000 unités. 50.000 unités au litre et plus, sont des concentrations qui ne permettent pas un développement normal du microbe. A partir de 60.000 unités, le développement est à peine apparent.

L'étude microscopique nous a permis de constater qu'en partant d'un colibacille de morphologie normale, on obtient en présence de folliculine, des formes bipolaires, souvent en navette. Cet aspect est rela-

tivement rare avec 10.000 unités, alors qu'avec 20.000 unités la forme bipolaire occupe tout le champ du microscope. Il est à noter qu'à une concentration de 50.000 unités, les germes se colorent mal, deviennent énormes et prennent des aspects d'involution. Repiqués sur un milieu banal, les germes reprennent un aspect normal.

Ces modifications morphologiques des germes et leur multiplication sont bien dues à la folliculine, et non à l'alcool que contenait notre solution, car en remplaçant la solution de Di-hydro-folliculine par l'alcool en proportion correspondante, nous n'avons jamais pu observer ces phénomènes.

Par ailleurs, l'addition de folliculine n'a aucune influence sur la prolifération d'une culture de colibacille âgée de 24 heures. Cependant, le germe devient bipolaire. Même avec 500.000 unités au litre, la stérilisation n'a été que partielle.

Le staphylocoque, le bacille d'Eberth, le para A et le para B, ne réagissent pas à la folliculine. Parfois cependant les Salmonella deviennent bipolaires. Le bacille d'Eberth paraît être le plus sensible.

La fin de la gestation étant marquée par une hyperfolliculinémie et une hyperfolliculinurie particulièrement fortes, il est probable que le colibacille trouve un milieu de développement très favorable dans ces conditions. Ce qui, dans une certaine mesure, pourrait

servir d'explication à la fréquence des pyélonéphrites à colibacilles lors de la grossesse.

Les hormones gonadotropes ne semblent exercer aucune influence sur le colibacille.

Vu : Le Président de la thèse,
L. TANON.

Vu : Le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

COURTOIS (J.), LONGUET (A.), LECOQ (R.). — Rôle du terrain et des avitaminoses dans les colibacillooses gravidiques (*La Gynécologie*, av. 1936).

HEITZ-BOYER. — Congrès. Association française d'Urologie, 1921.

LE LORIER et FISCH. — Du rôle de l'irritation chronique par micro-cristaux dans la pyélonéphrite, et du colibacille intestinal comme générateur de micro-cristaux chez les gestantes (*Bulletin de la Société de Gynécologie et d'Obstétrique*, Paris, n° 9, nov. 1927).

LEPAGE (François). — Contribution à l'étude de la pyélonéphrite dite gravido-toxique (Thèse Paris, 1934).

LEPOUTRE (Professeur C.). — Pyélonéphrite de la grossesse. « Les fiches de pratique médicale 50 », mise au point 1935.

LEVADITI, SCHÖEN, VAISMAN. — Infection tréponémique utéro-ovarienne et cycle œstral folliculinique chez la souris blanche (C. R. de la Société de Biologie, 1934, 116, 376).

LONGUET (A.). — Acidose, avitaminose, Colibacillrose au cours de la gestation (Thèse Paris, 1936).

MERCIER. — Contribution à l'étude des influences hormonales sur la motricité urétérale. Application à la pathogénie des pyélonéphrites gravidiques (Thèse de Paris, 1939).

PEDERSEN-BJERGAARD. — De l'action folliculinique d'un lipéide isolé des bacilles tuberculeux (C. R. de la Société de Biologie, 1933, 102-103).

PORTES, LANTZ et KRAJEVITCH. — Septicémie post-abortive compliquée de spondylite, étude bactériologique (*Bulletin de la Société de Gynécologie et d'Obstétrique*, n° 10, décembre 1938).

— Action de la Di-Hydro-folliculine sur le développement du colibacille *in vitro* (C. R. de la Société de Biologie, 1939, n° 19).

SAINTON, BROUHA et SIMONNET. — Endocrinologie clinique, thérapeutique, expérimentale.

SIMONNET. — Le rôle de la folliculine en physiologie normale et pathologique.

SILBERSTEIN (H.), MOLNAR (K.) und ENGEL. — Ueber das Auftreten eines Brunststoffes unter pathologischen Verhältnissen IV Mitt Das Auftreten und Verschwinden einer Ostrogenen Substanz in Bakterienkulturen (*Wien. Klin. Woch.*, 1932, 45, pp. 559-560).

WODON (J.-L.) et CARL VAN BOGAERT. — Notions actuelles sur la pathogénie de la pyélonéphrite gravidique (*Bruxelles médical*, du 25 juin 1933, p. 947-950).

